

Serie - "Medicina di genere in Pneumologia"

a cura di Stefania Cerri

# Aspetti clinici ed epidemiologici delle interstiziopatie polmonari nella popolazione femminile

## Clinical and epidemiological aspects of interstitial lung diseases in the female population



Claudia Ravaglia

### Riassunto

Le pneumopatie interstiziali diffuse interessano sia gli uomini che le donne, tuttavia vi possono essere differenze nella loro presentazione clinica ed epidemiologica nei due sessi, dovute a diversità sia biologiche (anatomiche, ormonali e/o genetiche) sia socio-culturali (alla base di specifiche esposizioni ambientali e/o diversi approcci alla patologia in genere). Vi sono infatti pneumopatie specifiche solo del sesso femminile (come la linfangioleiomiomatosi) e pneumopatie con una predominanza femminile, sia idiopatiche (ad esempio la polmonite interstiziale non-specifica idiopatica o la polmonite eosinofila cronica) che secondarie a patologie tipicamente femminili come conseguenza della patologia stessa o del trattamento (ad esempio le malattie collagene-vascolari e la neoplasia della mammella). Obiettivo di questa review è quello di esplorare il mondo delle interstiziopatie polmonari specificamente nelle donne, soprattutto dal punto di vista clinico ed epidemiologico.

### Summary

*The role of sex or gender in physiological function, disease and response to treatment is gradually being explored and there are differences between the sexes, either based on biological differences (sex related) or based on sociocultural differences (gender related). Interstitial Lung Diseases (ILD) affect both women and men. However, the purpose of this review is to explore the territory of ILD specifically in women; in particular, ILDs will be discussed with specific importance in women to distinguish diseases specific of the female gender and not observed in males (such as lymphangioleiomyomatosis), disorders with clear female predominance resulting from the underlying disease or cause (such as ILD related to breast cancer or its treatment, or ILD associated with connective tissue diseases) and idiopathic ILDs which predominate in women (such as idiopathic non-specific interstitial pneumonia).*

Le pneumopatie interstiziali diffuse costituiscono un gruppo di patologie con presentazione clinica, *pattern* radiologico e funzionalità respiratoria simili, in cui le principali alterazioni patologiche coinvolgono proprio l'interstizio polmonare<sup>1</sup>. Obiettivo di questa review è quello di esplorare il mondo delle interstiziopatie polmonari specificamente nelle donne; è ormai noto infatti che vi siano differenze fra uomini e donne sia biologiche (anatomiche, ormonali e genetiche) che socio-culturali (esposizione, cultura o approccio alla patologia). La maggior parte delle interstiziopatie polmonari colpisce sia uomini che donne, tuttavia vi sono (Tabella I):

1. patologie specifiche del sesso femminile che non si osservano negli uomini;

2. patologie con chiara predominanza femminile derivante dalla malattia stessa e/o dalla causa sottostante (ad esempio pneumopatie correlate al cancro della mammella o al suo trattamento e interessamento polmonare secondario a malattie collagene-vascolari);
3. interstiziopatie idiopatiche con predominanza femminile (*Non-Specific Interstitial Pneumonia* o NSIP idiopatica);
4. altre pneumopatie prevalenti nel sesso femminile senza una ragione conosciuta.

Vi sono d'altra parte alcune pneumopatie interstiziali che sono invece più frequenti nel sesso maschile come ad esempio la Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF).

U.O. di Pneumologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì (FC)

### Parole chiave

Interstiziopatie polmonari • Donne • Pneumopatie diffuse • Incidenza

### Key words

Interstitial lung diseases • Female • Diffuse lung diseases • Prevalence

Ricevuto il 23-8-2017.

Accettato il 24-11-2017.



Claudia Ravaglia  
U.O. di Pneumologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni,  
v.le C. Forlanini, 34  
47121 Forlì (FC)  
claudiaravaglia79@gmail.com

**Tabella 1.** Le interstiziopatie polmonari nella popolazione femminile.

<b>1. Patologie specifiche del sesso femminile che non si osservano negli uomini</b>
• LAM
<b>2. Patologie con chiara predominanza femminile derivante dalla malattia stessa e/o dalla causa sottostante</b>
• Interessamento polmonare secondario a malattie collagene-vascolari
• Pneumopatie correlate al cancro della mammella o al suo trattamento
<b>3. Interstiziopatie idiopatiche con predominanza femminile</b>
• NSIP idiopatica
• LIP
• Polmonite eosinofila cronica
• IPAF
<b>4. Pneumopatie prevalenti nel sesso femminile senza una ragione conosciuta</b>

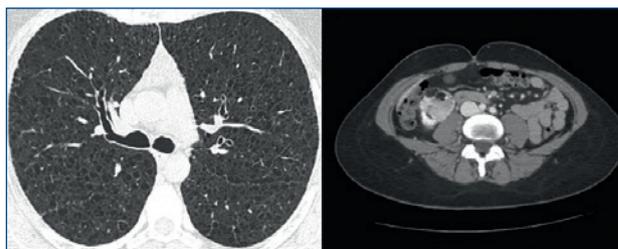
## Patologie specifiche del sesso femminile che non si osservano negli uomini

### Linfangioleiomiomatosi (LAM)

La linfangioleiomiomatosi (LAM) è una malattia sistemica rara che colpisce quasi esclusivamente giovani donne, con un'incidenza pari a circa 3,3-7,4 casi su 1.000.000<sup>23</sup>. Originariamente considerata patologia benigna, più recentemente è stata classificata come neoplasia metastatica distruttiva a basso grado<sup>4</sup>.

**La linfangioleiomiomatosi è una malattia sistemica rara che colpisce quasi esclusivamente giovani donne, più recentemente classificata come neoplasia metastatica distruttiva a basso grado.**

È descritta in approssimativamente il 30% delle donne affette da sclerosi tuberosa (TSC-LAM)<sup>5</sup>, ma esiste anche una forma sporadica non ereditabile; in entrambe le forme sono state osservate mutazioni dei geni TSC-1 e TSC-2<sup>6,7</sup> che determinano un'alterazione della cascata *mTOR*, coinvolta nella regolazione di molti meccanismi di crescita, motilità e sopravvivenza cellulare<sup>8,9</sup>. In particolare queste alterazioni coinvolgono le cosiddette "cellule LAM", rappresentate da cellule con fenotipo simile a quello delle cellule muscolari lisce<sup>10</sup>, con aspetto clonale ma di origine sconosciuta, che circolano nel sangue e nei vasi linfatici<sup>11,12</sup> e vanno a costituire lesioni sia polmonari (ostruzione delle vie aeree e dei vasi linfatici, chilotorace, formazione e rottura di cisti polmonari) (Figura 1) che extra-polmo-



**Figura 1.** Donna di 47 anni, affetta da LAM, con coinvolgimento polmonare (cisti piuttosto piccole e regolari, a parete sottile, con distribuzione diffusa senza una prevalenza di lobi o risparmio di zone) ed extra-polmonare (angiomiolipoma renale).

nari (adenopatie retroperitoneali, linfangiomiomi e angiomiolipomi renali)<sup>4,13,14</sup>. Le cellule LAM esprimono un importante fattore di crescita linfangiogenetico, il VEGF-D (*Vascular Endothelial Growth Factor D*), che favorisce proprio l'accesso ai vasi linfatici e la diffusione metastatica della malattia<sup>15,16</sup>. Il quadro clinico della LAM è caratterizzato da dispnea, broncospasmo, tosse, pneumotorace spontaneo recidivante, chilotorace, emottisi, chilottisi, progressivo declino della funzionalità respiratoria e insufficienza respiratoria<sup>17</sup>.

**Quasi tutti i casi di LAM sono diagnosticati in donne in età riproduttiva, mentre sono rari i casi ad esordio precedente alla pubertà o successivo alla menopausa.**

Quasi tutti i casi di LAM sono diagnosticati in donne in età riproduttiva, mentre sono rari i casi ad esordio precedente alla pubertà o successivo alla menopausa; aneddotici i casi nel sesso maschile<sup>18-21</sup>. Sono descritti infine casi di riacutizzazione ciclica della patologia in concomitanza col ciclo mestruale<sup>22</sup>, in gravidanza<sup>23</sup> o in corso di terapia estrogenica<sup>24</sup> e frequente è la stabilizzazione della patologia dopo la menopausa<sup>25</sup>; le cosiddette "cellule LAM" possono esprimere recettori sia estrogenici che progestinici<sup>26</sup>.

## Patologie con predominanza femminile derivante dalla malattia stessa e/o dalla causa sottostante

### Interstiziopatie polmonari secondarie a connettivopatie

Le interstiziopatie polmonari secondarie alle malattie collagene-vascolari sono molto più frequenti nelle donne<sup>27</sup>: gli ormoni sessuali possono avere un ruolo nella regolazione della risposta immunitaria (influenzando la soglia alla quale la combinazione di fattori di

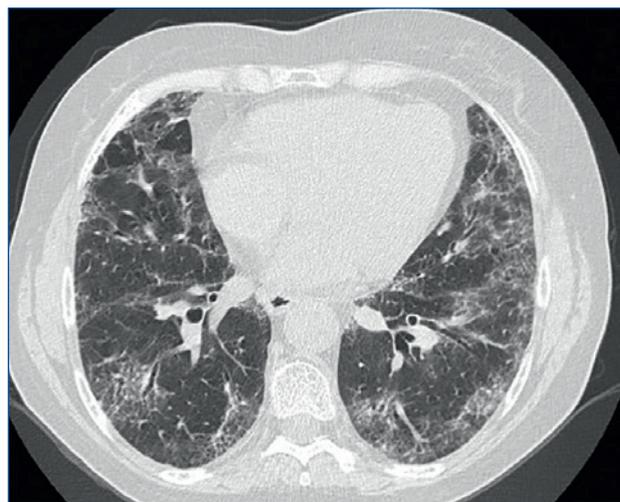
rischio ambientali e genetici possono innescare le patologie stesse)<sup>28</sup> e il microchimerismo che si osserva nelle donne come conseguenza della gravidanza porta all'espressione di specifiche molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), determinando un aumentato rischio di sviluppare una connettivopatia<sup>29</sup>.

**La presenza di autoanticorpi viene comunemente descritta anche nella popolazione sana, ma livelli patologici di tali autoanticorpi sono osservati più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini.**

La presenza di autoanticorpi viene comunemente descritta anche nella popolazione sana, ma livelli patologici di tali autoanticorpi sono osservati più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini<sup>30</sup>; nelle donne inoltre si osserva una più intensa risposta immunitaria cellulo-mediata, come dimostrato dai più efficaci meccanismi di rigetto e da una relativa resistenza ai meccanismi di immunotolleranza<sup>31</sup>. Le malattie collagene-vascolari che più frequentemente si associano ad interessamento polmonare sono: sclerosi sistemica, lupus eritematoso sistemico, polmiosite/dermatomiosite, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, connettiviti miste, granulomatosi con poliangoite (ex vasculite di *Wegener*) nella manifestazione della stenosi tracheale. Il *pattern* istologico più frequente nelle pneumopatie diffuse secondarie a connettivopatia è rappresentato dalla NSIP, ad eccezione dell'artrite reumatoide dove invece il *pattern* predominante è rappresentato dal *pattern* UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*)<sup>32-36</sup>.

## Sclerosi sistemica

La sclerosi sistemica progressiva (sclerodermia) è una patologia rara di origine sconosciuta caratterizzata dall'eccessiva produzione e deposizione di matrice extracellulare con conseguente obliterazione vascolare nei diversi organi coinvolti<sup>37</sup>. Prevalente nelle donne (con rapporto 3:1), soprattutto oltre i 50 anni di età<sup>38</sup> e il coinvolgimento polmonare, presente nel 25-65% dei casi<sup>39</sup>, costituisce la più frequente causa di morte in queste pazienti<sup>37</sup>. Le due manifestazioni polmonari più frequenti sono rappresentate dalla pneumopatia interstiziale cronica fibrosante e dall'ipertensione arteriosa polmonare, osservate rispettivamente nell'80% e 50% dei casi rispettivamente<sup>37</sup>; possono verificarsi altre complicanze respiratorie meno frequenti tra cui le polmoniti da aspirazione (dovute a reflusso gastro-esofageo e patologie dell'esofago). L'evoluzione del coinvolgimento parenchimale polmonare può essere lenta e progressiva, con dispnea ingravescente, tosse secca persistente, astenia e insufficienza respiratoria ingravescente. La TAC del torace ad alta risoluzione mostra addensamenti a vetro smerigliato prevalenti alle basi nelle regioni sub-pleuriche, *pattern* reticolare e aree di *honeycombing* (Figura 2); il *pattern* morfologico è più spesso rappresentato da un quadro di NSIP.



**Figura 2.** TAC del torace ad alta risoluzione di una donna non fumatrice di 53 anni, affetta da sclerodermia con interessamento polmonare, cutaneo ed esofageo: *pattern* reticolare con distorsione dell'architettura lobulare secondaria, attenuazione *ground-glass* con distribuzione prevalentemente periferica pur con un relativo *sub-pleural sparing* e alcune bronchiectasie da trazione.

## Lupus eritematoso sistemico

Il Lupus Erimatoso Sistemico (LES) è una patologia infiammatoria sistemica ad eziologia sconosciuta con manifestazioni cliniche e laboratoristiche variabili. La presenza di aberrazioni immunologiche determina un'anomala produzione di autoanticorpi, che causano danno cellulare e/o formazione di complessi immunitari con conseguente infiammazione<sup>40</sup>. Colpisce nove donne per ogni uomo, anche se tale prevalenza nel sesso femminile diminuisce all'aumentare dell'età<sup>40</sup>.

**Il lupus eritematoso sistemico colpisce nove donne per ogni uomo, anche se tale prevalenza nel sesso femminile diminuisce all'aumentare dell'età.**

Il LES può coinvolgere il parenchima polmonare soprattutto sotto forma di polmonite acuta o emorragia alveolare; più raramente si osservano polmonite interstiziale, versamento pleurico e bronchiolite (con o senza Polmonite Organizzativa – OP)<sup>39 41</sup>. La polmonite acuta si verifica nell'1-4% dei pazienti con LES<sup>41</sup>, generalmente già precedentemente diagnosticata, mentre può in alcuni rari casi costituire la manifestazione d'esordio della patologia; il puerperio è un periodo particolarmente a rischio per la comparsa di polmonite lupica<sup>42</sup> e il quadro clinico è caratterizzato da dispnea ingravescente, febbre, insufficienza respiratoria e addensamenti alveolari. L'emorragia alveolare si verifica nel 2% dei pazienti con LES, soprattutto nelle donne giovani<sup>42</sup>, ha un esordio acuto e si associa spesso a nefrite; il tasso di mortalità può arrivare a 50-90%<sup>41</sup>.

## Polimiosite/dermatomiosite

Polimiosite e Dermatomiomiosite (PM/DM) sono caratterizzate da flogosi cronica del muscolo striato (polimiosite) e/o della cute (dermatomiosite) e sono entrambe più frequenti nelle donne rispetto agli uomini. Le manifestazioni polmonari, che possono precedere l'esordio della patologia sistemica nel 33% dei casi<sup>43</sup> circa, sono anch'esse più frequenti nelle donne, soprattutto con età media pari a 50 anni<sup>44 45</sup> e possono manifestarsi sotto forma di pneumopatia interstiziale, vasculopatia polmonare, miopatia dei muscoli respiratori e polmoniti da inalazione. La presenza di determinati autoanticorpi si associa a determinati sottogruppi della patologia<sup>46</sup>, ad esempio gli anticorpi anti-Jo1 sono considerati indicatori di elevato rischio di interstiziopatia polmonare secondaria a PM/DM.

## Sindrome di Sjögren

La sindrome di Sjögren costituisce un disturbo autoimmune lentamente progressivo che coinvolge principalmente le ghiandole esocrine, in cui si formano infiltrati linfocitari che vanno a sostituire il tessuto funzionale determinando quindi la riduzione della secrezione esocrina.

**La sindrome di Sjögren costituisce un disturbo autoimmune lentamente progressivo che coinvolge principalmente le ghiandole esocrine, in cui si formano infiltrati linfocitari che vanno a sostituire il tessuto funzionale.**

Gli autoanticorpi tipici sono rappresentati da Ro (SS-A) e La (SS-B). Può essere solitaria (sindrome di Sjögren primaria) o associata a malattia del tessuto connettivo (sindrome secondaria di Sjögren), si verifica nel 90% dei casi nelle donne e l'età di esordio è variabile con un picco nella quarta-quinta decade di vita<sup>47</sup>. Le possibili manifestazioni respiratorie del Sjögren comprendono la tosse cronica, l'interstiziopatia polmonare (tra cui la polmonite interstiziale linfocitaria o LIP) e la bronchiolite; la sindrome di Sjögren può inoltre evolvere a disturbi linfoproliferativi tra cui linfoma e pseudo-linfoma<sup>48</sup>.

## Connettivite mista

Le connettiviti miste sono determinate dall'associazione nello stesso paziente di segni e sintomi diversi (caratteristici di diverse patologie reumatologiche) e diversi test sierologici (specifici di patologie reumatologiche diverse); possono trovarsi quindi combinate le caratteristiche di LES, sclerosi sistemica e polimiosite/dermatomiosite e il coinvolgimento polmonare, piuttosto comune, è quindi aspecifico<sup>49</sup>. L'incidenza di queste patologie non è ben conosciuta, ma sono sicuramente più frequenti nelle donne (9/1): frequente è la positività degli autoanticorpi U1-RNP<sup>50</sup>.

## Artrite reumatoide

L'Artrite Reumatoide (AR) è una poliartropatia infiammatoria progressiva che si associa alla presenza di vari sintomi sistemici. La diagnosi di AR si basa sulla presenza di ben definiti criteri clinici e laboratoristici<sup>51</sup> e rappresenta la più comune tra le artriti infiammatorie dell'adulto, colpendo circa lo 0,8% della popolazione generale, con un'incidenza nelle donne maggiore rispetto agli uomini di circa tre volte.

**La diagnosi di artrite reumatoide si basa sulla presenza di ben definiti criteri clinici e laboratoristici e ha un'incidenza nelle donne maggiore rispetto agli uomini di circa tre volte.**

La prevalenza dell'artrite reumatoide aumenta con l'aumentare dell'età, mentre diminuiscono le differenze tra uomini e donne, suggerendo una possibile correlazione di tali differenze con gli ormoni sessuali; tale ipotesi potrebbe essere supportata dal fatto che l'attività della malattia tende a ridursi durante la gravidanza e a peggiorare nel puerperio; un'altra ipotesi è che vi sia una correlazione anche con la produzione di prolattina<sup>52</sup>. Tuttavia, a differenza delle manifestazioni articolari, quelle extra-articolari (che si osservano soprattutto nei pazienti con elevati titoli di fattore reumatoide sierico e nei pazienti con noduli reumatoidi) hanno una predominanza nel genere maschile<sup>53</sup>, in particolare per quanto riguarda il coinvolgimento polmonare e soprattutto la presenza di *pattern* UIP.

## Vasculiti

Le vasculiti polmonari colpiscono uomini e donne allo stesso modo, compresa la granulomatosi con poliangiite (ex vasculite di *Wegener*); tuttavia, la stenosi tracheale, un'importante manifestazione riportata nel 16-23% dei pazienti affetti da granulomatosi con poliangiite, ha una evidente prevalenza nel sesso femminile, come riportato dalla importante casistica della *Mayo Clinic* in cui su 17 pazienti affetti da stenosi sottoglottica da sindrome di *Wegener*, 16 erano donne<sup>54</sup>.

## Pneumopatie correlate al cancro della mammella o al suo trattamento

Il tumore della mammella costituisce un problema molto frequente per le donne, colpendo circa una donna su nove in tutto il mondo; la linfangite polmonare carcinomatosa rappresenta una possibile causa di interstiziopatia polmonare in queste pazienti, è descritta nel 6-8% dei casi ed è associata a prognosi infausta<sup>55</sup>. Morfologicamente è caratterizzata da infiltrazione da parte di cellule neoplastiche dell'interstizio peribronco-vascolare e interlobulare. I principali sintomi respiratori sono rappresentati da dispnea e tosse secca stizzosa, che spesso possono precedere le alterazioni radiologiche, e che si associano ad ipossiemia e insufficienza

respiratoria ingravescenti<sup>56</sup>. La TAC del torace evidenzia ispessimento regolare e/o nodulare dell'interstizio peribroncovascolare e dei setti interlobulari, con tuttavia la conservazione dell'architettura polmonare (a differenza di altre patologie polmonari fibrosanti)<sup>56</sup>. Le donne affette da carcinoma della mammella e trattate con radioterapia possono inoltre sviluppare una OP<sup>57</sup>. I sintomi compaiono in media 13-14 settimane dopo il termine della radioterapia (con una variabilità da 3 a 47 settimane nelle casistiche descritte) e il quadro clinico-radiologico è del tutto simile a quello della COP, con buona risposta alla terapia steroidea e con frequenti recidive alla riduzione/sospensione della terapia<sup>57</sup>.

## Interstiziopatie idiopatiche con predominanza femminile

### NSIP idiopatica

La NSIP idiopatica è stata recentemente accettata come entità clinica a sé stante, con caratteristiche cliniche, radiologiche e morfologiche proprie, diverse dalle altre pneumopatie interstiziali idiopatiche. Il quadro clinico è caratterizzato da dispnea e tosse persistenti, si manifesta principalmente in donne, non fumatrici, nella sesta decade di età. Il *pattern* radiologico è caratterizzato tipicamente da opacità reticolari, simmetriche, prevalenti nei lobi inferiori con bronchiectasie da trazione e riduzione dei volumi polmonari, distribuzione diffusa o sub-pleurica, ma con frequenti aspetti di risparmio delle regioni più sub-pleuriche. Dal punto di vista istopatologico, vi è un coinvolgimento uniforme dell'interstizio polmonare, sia spaziale che temporale, con fibrosi e infiltrato infiammatorio in proporzioni variabili (NSIP cellulata o fibrosante). Nella maggior parte dei casi la prognosi è buona, con una mortalità a 5 anni inferiore al 18%<sup>58,59</sup>. Studi più recenti hanno evidenziato in realtà due possibili sottogruppi con carat-

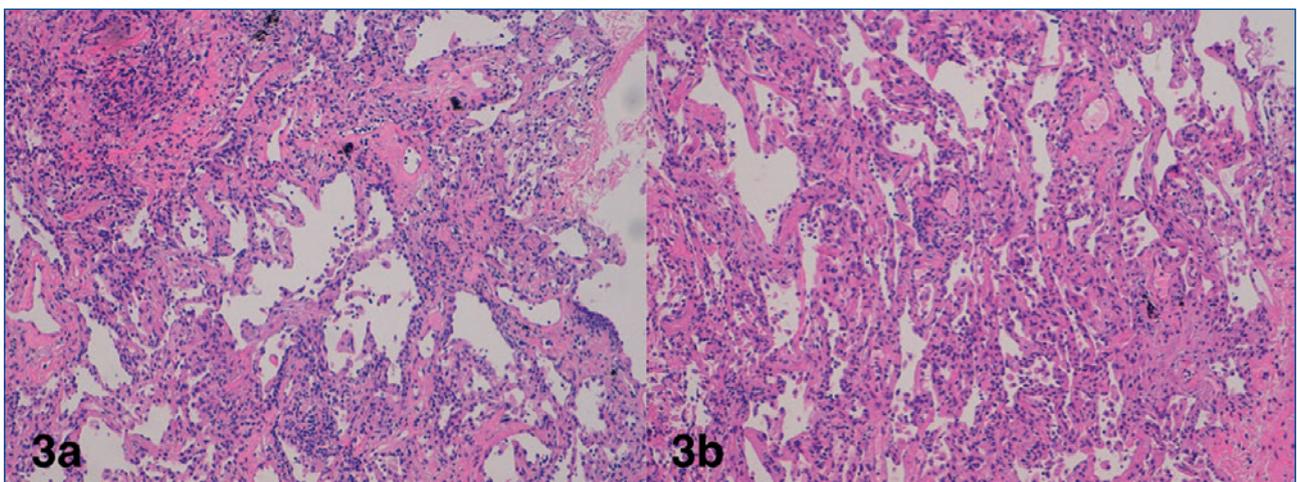
teristiche cliniche, morfologiche e prognostiche diverse, riconducibili rispettivamente ai due prototipi della NSIP associata a sclerodermia e della NSIP associata a miosite: 1) NSIP cronica (caratterizzata da un fenotipo fibrosante con elementi morfologici di NSIP e un decorso più simile a quello dell'IPF) e 2) NSIP subacuta (caratterizzata da elementi di danno acuto con linfocitosi, *overlap* OP/NSIP e migliore prognosi)<sup>60</sup> (Figura 3). Questa osservazione sottintenderebbe l'ipotesi che la NSIP idiopatica possa in realtà rappresentare una variante di connettivopatia confinata al polmone come proposto da Kinder et al. nel 2007<sup>61</sup>.

### Polmonite cronica eosinofila

La polmonite cronica eosinofila è caratterizzata dalla comparsa, nell'arco di qualche settimana, di tosse, dispnea, malessere e calo ponderale, associati alla presenza di infiltrati polmonari diffusi; costituisce una patologia rara, rappresentando infatti il 3% circa delle pneumopatie diffuse, e prevale nel sesso femminile (rapporto M/F 2/1)<sup>62,63</sup>, con un'età media di incidenza pari a 45 anni<sup>62</sup>, senza predisposizione genetica o familiarità; i 2/3 dei pazienti hanno una precedente storia di asma bronchiale<sup>62,63</sup> e circa la metà una storia di atopia (allergie a farmaci, poliposi nasale, orticaria e/o eczema).

**La polmonite cronica eosinofila costituisce una patologia rara e prevale nel sesso femminile con un'età media di incidenza pari a 45 anni.**

A differenza della polmonite eosinofila acuta, la maggior parte dei pazienti è costituita da non fumatori. La TC del torace ad alta risoluzione mostra generalmente un quadro caratterizzato da consolidazioni polmonari confluenti e opacità a vetro smerigliato<sup>62,64,65</sup>, quasi sempre bilaterali<sup>62</sup>, prevalenti nei lobi superiori



**Figura 3 (a-b).** Biopsia polmonare transbronchiale mediante criosonda che evidenzia ispessimento diffuso delle pareti alveolari da parte di fibrosi uniforme con infiltrato infiammatorio linfocitario e corpi di Masson all'interno del lume di bronchioli, dotti e spazi alveolari (OP/NSIP *overlapping*).

e nelle regioni sub-pleuriche <sup>64</sup>, con tendenza alla migrazione spontanea in un quarto dei casi <sup>63</sup>; il quadro radiologico in genere regredisce rapidamente in corso di terapia steroidea <sup>65</sup>.

Pazienti non ancora trattati con corticosteroidi sistemici presentano inoltre elevati livelli di eosinofili nel sangue periferico <sup>63</sup> e ipereosinofilia nel BAL (con eosinofili > 25%).

## Polmonite interstiziale linfocitaria (LIP)

La polmonite interstiziale linfocitaria (*Lymphocytic Interstitial Pneumonitis*, LIP) è stata descritta per la prima volta da Leibow e Carrington nel 1969 come infiltrato interstiziale linfocitario denso e diffuso <sup>66</sup>. Le forme idiopatiche sono piuttosto rare, mentre la maggior parte dei casi di LIP si associa a sottostanti patologie sistemiche tra cui la sindrome di Sjögren (nel 25% dei casi di LIP), l'artrite reumatoide, il LES, la tiroidite di Hashimoto, l'anemia perniziosa, l'anemia emolitica autoimmune, la cirrosi biliare primitiva, l'epatite cronica, la miastenia gravis, l'infezione da HIV (soprattutto nei bambini), l'immunodeficienza comune variabile (CVID) <sup>67 68</sup> o, più raramente, l'infezione da Legionella, HTLV-1 o EBV e l'uso di difenilidantoina <sup>69</sup>. Prima di formulare una diagnosi di LIP idiopatica, molto rara, è necessario quindi effettuare tutte le più adeguate indagini per escludere tali potenziali patologie sistemiche sottostanti <sup>70</sup>. La forma idiopatica è stata inclusa (nella nuova classificazione del 2013) tra le pneumopatie interstiziali idiopatiche rare <sup>60</sup>, ma il quadro clinico è tuttora poco conosciuto: può presentarsi a qualsiasi età, è più frequente nelle donne in quinta decade di vita <sup>67 71</sup> ed è caratterizzata da un esordio insidioso (nell'arco di alcuni anni), dispnea da sforzo, tosse, dolore toracico di tipo pleurítico e sintomi sistemici come febbre, sudorazione notturna e calo ponderale <sup>71</sup>. Molti pazienti si presentano con anomalie nella produzione delle immunoglobuline, generalmente iper-gammaglobulinemia, più raramente anche ipo-gammaglobulinemia o gammopatia monoclonale <sup>62 64 65</sup> (tuttavia la presenza di una gammopatia monoclonale o di una ipogammaglobulinemia devono porre il sospetto di un disordine linfoproliferativo). La TC del torace ad alta risoluzione generalmente evidenzia alterazioni bilaterali diffuse prevalenti nei campi inferiori: addensamenti a vetro smerigliato con distribuzione a cartina geografica, consolidazioni, cisti a parete sottile a distribuzione prevalentemente peri-vascolare <sup>72 73</sup>, ispessimento dei setti inter-lobulari e noduli centro-lobulari sub-pleurici; raro o assente è l'*honeycombing* <sup>74 75</sup>. Dal punto di vista istopatologico, vi è un infiltrato interstiziale diffuso linfoide costituito da linfociti T, plasmacellule, istiociti e macrofagi con iperplasia delle cellule di tipo II, con coinvolgimento principale dei setti alveolari; i follicoli linfoidi sono generalmente ingranditi e centrati attorno ai vasi linfatici. Il decorso clinico varia dalla risoluzione spontanea senza alcuna terapia alla progressione fino alla fase terminale <sup>72 73</sup>; vi sono pochissimi dati in letteratura su quale

sia il trattamento più adeguato, essendo lo steroide utilizzato nella maggior parte dei casi descritti e altri immunosoppressori come seconda scelta, tra cui ciclofosfamide, ciclosporina A, clorambucile, colchicina, momfetil micofenolato, azatioprina e rituximab <sup>66 71 76 77</sup>.

**Il 5-30% circa dei casi di LIP può potenzialmente evolvere a linfoma; tuttavia l'introduzione recente di indagini di immunoistochimica e biologia molecolare potrebbe aiutare nella diagnosi differenziale con linfoma.**

Il 5-30% circa dei casi di LIP può potenzialmente evolvere a linfoma; tuttavia l'introduzione recente di indagini di immunoistochimica e biologia molecolare potrebbe aiutare nella diagnosi differenziale con linfoma <sup>78</sup>.

## IPAF (*Idiopathic Pneumonia with Autoimmune Features*)

Il termine IPAF (*Idiopathic Pneumonia with Autoimmune Features*) è stato introdotto da una *Task Force* internazionale ERS/ATS per indicare un sottogruppo di pneumopatie interstiziali diffuse caratterizzate dalla presenza di alcuni elementi di autoimmunità non sufficienti tuttavia a porre diagnosi di una specifica connettivopatia <sup>79</sup>. Tale *Task Force* infatti ha proposto per la classificazione di IPAF quattro criteri: 1) il riscontro radiologico o istologico di pneumopatia interstiziale; 2) l'assenza di una sottostante nota causa di interstiziopatia; 3) l'assenza di criteri ben definiti per la diagnosi di connettivite; 4) almeno un criterio diagnostico da almeno due sui tre domini considerati (clinico, laboratoristico e morfologico).

**Il pattern radiologico/istologico più frequente è costituito da NSIP, OP o OP/NSIP *overlapping* e prevale soprattutto nelle donne di mezza età e non fumatrici.**

Il pattern radiologico/istologico più frequente è costituito da NSIP, OP o OP/NSIP *overlapping* e prevale soprattutto nelle donne di mezza età e non fumatrici <sup>80</sup>.

## Altre pneumopatie prevalenti nel sesso femminile senza una ragione conosciuta

Esistono alcune interstiziopatie polmonari, più rare, che si possono osservare più frequentemente nelle donne, ma nelle quali il meccanismo alla base di questa particolare prevalenza risulta tuttora sconosciuto. Un esempio è costituito da alcune pneumopatie farmaco-indotte: l'idroclorotiazide per esempio può in alcuni casi provocare edema polmonare acuto non-cardiogeno <sup>81</sup>; tale evento avverso è stato osservato nelle donne in oltre il

90% dei casi, la maggior parte in età post-menopausale, ma il meccanismo patogenetico sottostante rimane tuttora sconosciuto. La DIPNECH (*Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia*) è una patologia molto rara che si osserva prevalentemente nelle donne, è caratterizzata dalla proliferazione di cellule neuroendocrine polmonari (con conseguente formazione di noduli/micronoduli polmonari) e un quadro clinico subdolo (tosse secca, dispnea ingravescente e broncospasmo)<sup>82</sup>. Infine anche alcune patologie professionali possono manifestarsi più frequentemente nelle donne anche in assenza di una esposizione più significativa<sup>83</sup>.

## Conclusioni

Ad eccezione delle LAM, tutte le pneumopatie interstiziali diffuse sono descritte sia negli uomini che nelle donne. Nelle donne però tali patologie possono avere incidenza e prevalenza diverse, andamento clinico e risposta terapeutica differenti e diversi meccanismi eziopatogenetici. Il genere femminile va quindi considerato come dato anamnestico molto importante nel procedimento diagnostico anche multidisciplinare per la diagnosi differenziale.

## Bibliografia

- Tomassetti S, Ravaglia C, Poletti V. *Diffuse parenchymal lung disease*. Eur Respir Rev 2017;26:pii:170004.
- Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. *High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex*. Mayo Clin Proc 2000;75:591-4.
- Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al. *Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis*. QJM 2011;104:971-9.
- McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. *Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:748-61.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. *The tuberous sclerosis complex*. N Engl J Med 2006;355:1345-56.
- Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. *Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis*. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:6085-90.
- Yu J, Astrinidis A, Henske EP. *Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1537-40.
- Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. *Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress*. Mol Cell 2010;40:310-22.
- Chilosi M, Pea M, Martignoni G, et al. *Cathepsin-K expression in pulmonary lymphangioleiomyomatosis*. Mod Pathol 2009;22:161-6.
- Henske EP. *Metastasis of benign tumor cells in tuberous sclerosis complex*. Genes Chromosomes Cancer 2003;38:376-81.
- Cai X, Pacheco-Rodriguez G, Fan QY, et al. *Phenotypic characterization of disseminated cells with TSC2 loss of heterozygosity in patients with lymphangioleiomyomatosis*. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:1410-8.
- Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM, et al. *Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:17462-7.
- Henske EP, McCormack FX. *Lymphangioleiomyomatosis: a wolf in sheep's clothing*. J Clin Invest 2012;122:3807-16.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al.; WHO Panel. *The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification*. J Thorac Oncol 2015;10:1243-60.
- Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. *Lymphangiogenesis mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis*. Am J Surg Pathol 2005;29:1356-66.
- Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. *Lymphangiogenesis in lymphangioleiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioleiomyomatosis*. Am J Surg Pathol 2004;28:1007-16.
- Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, et al. *Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis*. Thorax 2004;59:800-3.
- Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, et al. *Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:749-52.
- Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, et al. *Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:96-8.
- Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, et al. *TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex*. J Med Genet 2009;46:465-8.
- Adriaensens ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, et al. *Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex*. Clin Radiol 2011;66:625-8.
- Sandrini A, Silverstone E, Yates DH. *Menstrual cycle variation of retroperitoneal lymphangioleiomyomas in lymphangioleiomyomatosis*. Intern Med J 2011;41:832-5.
- Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. *Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax*. Int J Gynaecol Obstet 1996;52:289-90.
- Yano S. *Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment*. Thorax 2002;57:1085-6.
- Johnson SR, Tattersfield AE. *Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:628-33.
- Gao L, Yue MM, Davis J, et al. *In pulmonary lymphangioleiomyomatosis expression of progesterone receptor is frequently higher than that of estrogen receptor*. Virchows Arch 2014;464:495-503.
- Davidson A, Diamond B. *Autoimmune diseases*. N Engl J Med 2001;345:340-50.
- McCarthy M. *The "gender gap" in autoimmune disease*. Lancet 2000;356:1088.
- Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. *Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma*. Lancet 1998;351:559-62.
- Yadin G, Sarov B, Naggan L, et al. *Natural antibodies in the serum of healthy women: a five year follow-up*. Clin Exp Immunol 1989;75:402-6.
- Graff RJ, Lappe MA, Snell GD. *The influence of the gonads and adrenal glands on the immune response to skin grafts*. Transplantation 1969;7:105-11.
- Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. *Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1581-6.

- 33 Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. *Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1182-5.
- 34 Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. *Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:632-8.
- 35 Park JH, Kim DS, Park IN, et al. *Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:705-11.
- 36 Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiyama H, et al. *Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome*. Eur Respir J 2011;37:1411-7.
- 37 Minai OA, Dweik RA, Arroliga AC. *Manifestations of scleroderma pulmonary disease*. Clin Chest Med 1998;19:713-31.
- 38 Wigley FM. *Systemic sclerosis. Clinical features*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1998, pp. 9.1-9.14.
- 39 Lamblin C, Bergoin C, Saelens T. *Interstitial lung disease in collagen vascular diseases*. Eur Respir J 2001;32:69-80.
- 40 Gladman DD, Urowitz MB. *Systemic lupus erythematosus: clinical features*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1998, pp. 1.1-1.18.
- 41 Keane MP, Lynch JP. *Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus*. Thorax 2000;55:159-66.
- 42 Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. *Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus*. Clin Chest Med 1998;19:641-65.
- 43 Schwarz MI. *The lung in polymyositis*. Clin Chest Med 1998;19:701-12.
- 44 Dickey BF, Myers AR. *Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis*. Semin Arthritis Rheum 1984;14:60-76.
- 45 Schwarz MI, Matthay RA, Sahn SA, et al. *Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature*. Medicine 1976;55:89-104.
- 46 Medsger TA, Oddis CV. *Inflammatory muscle disease: clinical features*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1998, pp. 13.1-13.14.
- 47 Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. *Miscellaneous disorders. Sjogren syndrome*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1998;pp. 32.1-32.12.
- 48 Fox RI. *Sjogren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease*. Expert Opin Investig Drugs 2000;9:2007-16.
- 49 Saito Y, Terada M, Takada T, et al. *Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT*. J Comput Assist Tomogr 2002;26:349-57.
- 50 Venables PJW. *Miscellaneous disorders. Overlap syndromes*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1998, pp. 33.1-33.8.
- 51 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
- 52 Brennan P, Ollier B, Worthington J, et al. *Are both genetic and reproductive associations with rheumatoid arthritis linked to prolactin?* Lancet 1996;348:106-8.
- 53 Jurik AG, Graudal H. *Pleurisy in rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol 1983;12:75-80.
- 54 McDonald TJ, Neel HB, DeRemee RA. *Wegener's granulomatosis of the subglottis and the upper portion of the trachea*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;91:588-92.
- 55 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. *ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics*. BMJ 2000;321:624-8.
- 56 Frogner R, Cottin V, Cordier J-F. *Women and interstitial lung diseases*. In: Buist S, Mapp CE, eds. *Respiratory diseases in women*. Eur Respir Mon 2003;25:167-89.
- 57 Crestani B, Valeyre D, Rodens S, et al. *Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O" P)*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1929-35.
- 58 Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. *Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project*. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1338-47.
- 59 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al; on behalf of the ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-48.
- 60 Tomassetti S, Ryu JH, Piciocchi S, et al. *Nonspecific Interstitial Pneumonia: what is the optimal approach to management?* Semin Respir Crit Care Med 2016;37:378-94.
- 61 Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:691-7.
- 62 Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. *Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Or-phelines" Pulmonaires (GERM"O" P)*. Medicine (Baltimore) 1998;77:299-312.
- 63 Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. *Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature*. Medicine (Baltimore) 1988;67:154-62.
- 64 Ebara H, Ikezoe J, Johkoh T, et al. *Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features*. J Comput Assist Tomogr 1994;18:737-44.
- 65 Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, et al. *Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients*. AJR Am J Roentgenol 2001;176:1053-8.
- 66 Leibow AA, Carrington CB. *The interstitial pneumonias*. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, eds. *Frontiers of Pulmonary Radiology*. New York: Grune & Stratton 1969, pp. 102-141.
- 67 Travis WD, King TE, Bateman ED, et al. *ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. General principles and recommendations*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
- 68 Nicholson AG. *Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung*. Semin Respir Crit Care Med 2001;22:409-22.
- 69 Carrillo J, Restrepo CS, Rosado de Christenson M, et al. *Lymphoproliferative lung disorders: a radiologic-pathologic overview. Part I: reactive disorders*. Semin Ultrasound CT MR 2013;34:525-34.
- 70 Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU. *Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP*. Respirology 2016;21:600-14.
- 71 Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Weiland LH, Brown LR. *Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases*. Ann Intern Med 1978;88:616-21.
- 72 Cha SI, Fessler MB, Cool CD, et al. *Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis*. Eur Respir J 2006;28:364-9.
- 73 Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, et al. *Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients*. Radiology 1999;212:567-72.

- <sup>74</sup> Ichikawa Y, Kinoshita M, Koga T, et al. *Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features*. J Comput Assist Tomogr 1994;18:745-8.
- <sup>75</sup> Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. *Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT*. Am J Roentgenol 1999;173:71-4.
- <sup>76</sup> Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, et al. *Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases*. Pathology 1987;19:178-85.
- <sup>77</sup> Swartz MA, Vivino FB. *Dramatic reversal of lymphocytic interstitial pneumonitis in Sjögren's syndrome with rituximab*. J Clin Rheumatol 2011;17:454.
- <sup>78</sup> Betsuyaku T, Munakata M, Yamaguchi E, et al. *Establishing diagnosis of pulmonary malignant lymphoma by gene rearrangement analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid*. Am J Respir Crit Care Med 1994;14:526-9.
- <sup>79</sup> Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al.; ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features*. Eur Respir J 2015;46:976-87.
- <sup>80</sup> Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, et al. *Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: a single center experience*. Respir Med 2016;119:150-4.
- <sup>81</sup> Fine SR, Lodha A, Zoneraich S, Mollura JL. *Hydrochlorothiazide-induced acute pulmonary edema*. Ann Pharmacother 1995;29:701-3.
- <sup>82</sup> Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, et al. *Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome*. Eur Respir J 2016;47:1829-41.
- <sup>83</sup> Grobbelaar JP, Bateman ED. *Hut lung: a domestically acquired pneumoconiosis of mixed aetiology in rural women*. Thorax 1991;46:334-40.

L' Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.